

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A01N 25/00	A1	(11) International Publication Number: WO 99/63816
		(43) International Publication Date: 16 December 1999 (16.12.99)
(21) International Application Number: PCT/US99/13048	(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MV, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 9 June 1999 (09.06.99)		
(30) Priority Data: 60/088,560 9 June 1998 (09.06.98) US		
(71)(72) Applicant and Inventor: EMIRO, William J. [US/US]; 832 Northwest 57th Street, Gainesville, FL 32605 (US).		
(74) Agent: HANSON, Norman; Fullbright & Jaworski LLP, 666 Fifth Avenue, New York, NY 10103 (US).	<p>Published</p> <p><i>With international search report.</i></p> <p><i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i></p>	
(54) Title: METHOD AND COMPOSITION FOR THE TREATMENT OF EPIDERMAL IRRITATIONS AND INFECTIONS		
(57) Abstract		
<p>An improved stannous fluoride composition is disclosed. The composition comprises stannous fluoride and at least one zinc containing compound. The zinc containing compounds stabilized and prevent hydrolysis of the stannous ions resulting in a more effective stannous fluoride composition for use in the treatment of epidermal irritations and infections.</p>		

FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AL	Albania	ES	Spain	LS	Lesotho	SI	Slovenia
AM	Armenia	FI	Finland	LT	Lithuania	SK	Slovakia
AT	Austria	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabon	LV	Latvia	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaijan	GB	United Kingdom	MC	Monaco	TD	Chad
BA	Bosnia and Herzegovina	GE	Georgia	MD	Republic of Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tajikistan
BE	Belgium	GN	Guinea	MK	The former Yugoslav Republic of Macedonia	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Greece	NL	Netherlands	TR	Turkey
BG	Bulgaria	HU	Hungary	NI	Nicaragua	TT	Trinidad and Tobago
BJ	Benin	IE	Ireland	NN	Norway	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Israel	NR	Northern Rhodesia	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Iceland	NW	Norfolk Island	US	United States of America
CA	Canada	IT	Italy	MX	Mexico	UZ	Uzbekistan
CF	Central African Republic	JP	Japan	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Netherlands	YU	Yugoslavia
CH	Switzerland	KG	Kyrgyzstan	NO	Norway	ZW	Zimbabwe
CI	Cote d'Ivoire	KP	Democratic People's Republic of Korea	NZ	New Zealand		
CM	Cameroon	KR	Republic of Korea	PL	Poland		
CN	China	KZ	Kazakhstan	PT	Portugal		
CU	Cuba	LC	Saint Lucia	RO	Romania		
CZ	Czech Republic	LA	Laos	RU	Russian Federation		
DE	Germany	LB	Lebanon	SD	Sudan		
DK	Denmark	LK	Sri Lanka	SE	Sweden		
EE	Estonia	LR	Liberia	SG	Singapore		

Title: Method and Composition for the Treatment
of Epidermal Irritations and Infections

FIELD OF THE INVENTION

- The present invention relates to an improved stannous
5 fluoride composition for the treatment of epidermal irritations and
infections.

BACKGROUND OF THE INVENTION

- Stannous fluoride has been used in dentistry since the 1950's
to prevent dental cavities. Norman Tinanoff outlines 40 years of human
10 and animal studies with some studies having greater efficacy than others
in "Review of the Antimicrobial Action of Stannous Fluoride" (The
Journal of Clinical Dentistry Vol. II 1990). United states patent 4,097,590
"Methods and Compositions for Treatment of Bacteria and Fungus
infections of the skin" discloses treatment for vulgaris and athletes foot
15 with a soluble fluoride salt. The present inventor previously determined
that stannous fluoride can be used for treating diseases having viral
etiology. (US. Patent No. 5,098,716 to Embro).

- Both the shelf life and antimicrobial effect of a stannous
fluoride product depend on stability of the active stannous ion (Sn+2).
20 Products formulated for home use achieve stability of the stannous ion by
adding glycerin or other water-insoluble materials to reduce hydrolysis
and oxidation. Aqueous formulations employed chelating agents which
bind stannous fluoride and create a stannous reservoir that acts both as a
supply of stannous ions and an antioxidant. Majeti et. al. (U.S. Patent No.
25 5,004,597), developed a dentifrice stabilization system for stannous fluoride
by utilizing stannous chloride as an antioxidant with stannous reservoir
and sodium gluconate as a chelating agent to protect stannous fluoride
from hydrolysis. Other chemicals used in stannous fluoride stabilization
include polyvinyl alcohol (PVA), tripolyphosphates, copolymers of
30 vinyl-methylether and maleic anhydride. However, the use of these and
other complexing agents for stannous fluoride stabilization can limit the
bioavailability of stannous ions for a therapeutic effect.

- 2 -

In view of the foregoing, there is a need to provide improved stannous fluoride compositions.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to an improved stannous fluoride composition comprising stannous fluoride and at least one zinc containing compound. The inventor has shown that the improved composition is more stable and less toxic than a stannous fluoride composition that does not contain a zinc compound. The inventor has also shown that the improved composition of the invention allows one to decrease the dose of stannous fluoride required to achieve a therapeutic effect.

The inventor has demonstrated that the improved composition of the invention is effective in treating epidermal irritations and infections and their symptoms. Accordingly, the present invention also provides a method of treating an epidermal irritation or infection comprising administering an effective amount of a composition comprising stannous fluoride and at least one zinc containing compound to an animal in need thereof.

Other features and advantages of the present invention will become apparent from the following detailed description. It should be understood, however, that the detailed description and the specific examples while indicating preferred embodiments of the invention are given by way of illustration only, since various changes and modifications within the spirit and scope of the invention will become apparent to those skilled in the art from this detailed description.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

COMPOSITIONS OF THE INVENTION

The present invention relates to an improved stannous fluoride composition comprising stannous fluoride and at least one zinc containing compound. This composition may be referred to herein as "the composition of the invention".

- 3 -

The composition of the invention is markedly improved over a composition containing stannous fluoride without any zinc compounds in several respects. Firstly, stannous fluoride undergoes hydrolysis and oxidation in aqueous environments which results in the loss of stannous bioavailability due to the precipitation of stannous hydroxide. The zinc containing compounds stabilize the stannous fluoride by preventing the oxidation and hydrolysis of the stannous ion. Zinc ions have a greater affinity than stannous ions for hydroxides and other anions in aqueous solutions. As a result the zinc in the composition of the invention will complex the hydroxides and inhibit hydrolysis and precipitation of the stannous ions. In particular, the inventor has demonstrated that a stannous fluoride solution containing zinc gluconate remained stable, without precipitation, for at least 3 months. In contrast, a stannous fluoride solution without zinc gluconate extensively precipitated. Secondly, the zinc compounds buffer the hydrogen ion which promotes an elevated pH. This makes the composition more suitable for topical use as more acidic formulations can irritate or cause a burning sensation of the skin. Thirdly, the present inventor has unexpectedly found that the zinc compounds act synergistically with and potentiate the activity of the stannous fluoride. In particular, the present inventor has demonstrated that in the composition of the invention the stannous fluoride works better than when twice the dose is used in a composition that does not contain the zinc compounds. Consequently, the dose of the stannous fluoride can be significantly lowered in the composition of the invention resulting in a less toxic composition.

As mentioned above, inclusion of zinc compounds in the composition of the present invention stabilizes and enhances the efficacy of the stannous fluoride. Using zinc containing compounds in the composition also has additional advantages in that zinc is widely recognized as having medicinal and healing properties. In particular, 1) zinc is essential for life; 2) zinc is necessary for over 100 enzymes (i.e., alcohol dehydrogenase carboxypeptidase); 3) zinc maintains body levels of

- 4 -

- Vitamin A; 4) zinc is important in sex organ function and reproduction; 5) zinc is important for DNA/RNA synthesis; 6) zinc can improve cell-mediated immunity; and 7) zinc is incorporated in hundreds of dermatological formulas to help maintain healthy skin cells. Using
- 5 stannous compounds with the stannous fluoride will not provide the added benefits that zinc does as stannous is not essential for life and is not necessary for enzyme function.

- The zinc containing compound can be any compound containing zinc including zinc carboxylates and zinc salts. The zinc
- 10 carboxylate is preferably selected from one or more of zinc gluconate, zinc tartrate, zinc malate, zinc propionate, zinc citrate and zinc acetate. More preferably, the zinc carboxylate is zinc gluconate. The zinc salt is preferably selected from zinc chloride, zinc sulfate, zinc phosphate, zinc pyrophosphate, zinc oxide or zinc thiocynate. Preferably, the zinc salt is
- 15 zinc chloride.

- The composition of the invention preferably comprises stannous fluoride in a concentration ranging from about .01 wt % to about 10.0 wt % and one or more zinc containing compound in an amount from
- ~~about 0.05 wt % to about 20.0 wt %.~~

- 20 In a preferred embodiment, the composition comprises stannous fluoride and zinc gluconate. The inventor has shown that a composition comprising stannous fluoride and zinc gluconate provides
- ~~significantly greater efficacy in the treatment of a viral, bacterial and fungal infections as compared to a stannous fluoride composition alone.~~ In
- 25 particular, the inventor has demonstrated that with the improved composition one can use one half the amount of stannous fluoride as is used in a composition containing stannous fluoride alone with improved results.

- Preferably, the stannous fluoride is provided in a
- 30 concentration ranging from about 0.1 wt. % to about 8.0 wt. % and zinc gluconate is provided in concentration ranging from about 0.5 wt. % to about 10.0 wt. %. Most preferably, the composition comprises 0.20 %

- 5 -

stannous fluoride and 1.5% zinc gluconate, in a non-aqueous medium such as glycerin.

The composition may additionally contain zinc chloride in a concentration ranging from about 0.5 wt. % to about 5.0 wt. %. The addition of zinc chloride may be useful in compositions with a high aqueous content (i.e. >80% water).

The composition of the invention can include more than one zinc containing compound. For example, the zinc compound may be zinc gluconate, zinc chloride and/or zinc acetate.

10 The composition may additionally include one of the essential or non-essential α , L or D amino acids selected from the group consisting of lysine, arginine, histidine, phenylalanine, threonine, leucine, isoleucine, cysteine, methionine, valine, alanine, glycine, proline, glutamine, serine, tryptophan, tyrosine and asparagine.

15 The composition can be formulated using techniques known in the art for example as described in Remington's Pharmaceutical Sciences, Eighteenth Edition, Mack Publishing Company. The composition is preferably a gel, ointment, cream, lotion, spray or the like, suitable for topical administration. Advantageously, the composition of
20 the present invention maintains its bioavailability at a pH suitable for topical administration. The composition may also include pharmaceutically acceptable diluents or carriers including water, carbopol, glycerin and hydroxymethyl cellulose.

The composition of the invention may additionally include
25 excipients known in the art including fillers such as saccharides, for example, lactose or sucrose, mannitol or sorbitol cellulose preparations and/or calcium phosphates, for example, tricalcium phosphate or calcium hydrogen phosphate, as well as binders such as starch paste, using for example, maize starch, wheat starch, rice starch, potato starch, gelatin,
30 tragacanth, methyl cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, and/or polyvinyl pyrrolidone. In some cases, it

- 6 -

may be desirable to add disintegrating agents such as the above mentioned starches and also carboxymethyl-starch, cross-linked polyvinyl pyrrolidone, agar, or alginic acid or a salt thereof, such as sodium alginate. Auxiliaries are, above all, flow-regulating agents and lubricants, for
5 example, silica, talc, steric acid or salts thereof, such as magnesium stearate or calcium stearate, and/or polyethylene glycol.

The compositions of the invention may contain, as additives, preservatives such as p-hydrobenzoates (nipa esters, methylparaben), sorbic acid, chlorhexidine digluconate, benzalkonium chloride and
10 hexadecyltrimethyl ammonium bromide.

In order to accelerate the absorption of the composition through the skin, permeation accelerators such as dimethylsulfoxide or tauroglycolic acid may be added to the composition.

Hydrogel forming agents which may be used include gelatine
15 and cellulose derivatives such as methylcellulose, hydroxypropylcellulose and hydroxyethylcellulose, as well as synthetic polymers such as polyvinyl alcohol. The nature and quantity of the hydrogel forming agents used or the mixtures thereof will depend on the particular viscosity required.

20 The additives which may be present also include moisture-retaining substances such as glycerol, sorbitol, 1,2-propyleneglycol, butyleneglycol and polyols.

USES OF THE COMPOSITIONS

The inventor has demonstrated that the improved
25 composition of the invention is effective in treating epidermal irritations and infections and their symptoms. Accordingly, the present invention also provides a method of treating an epidermal irritation or infection comprising administering an effective amount of a composition comprising stannous fluoride and at least one zinc containing compound
30 to an animal in need thereof. The zinc containing compound is preferably zinc gluconate and may optionally include zinc chloride.

- 7 -

The term "effective amount" means providing an amount at dosages and for periods of time that is effective to achieve the desired result. The frequency of application of the composition of the invention may range anywhere from one to six times a day, or as needed for the healing process. The course of the therapy typically ranges from one to six times a day, for several days, and may be continued as long as required for complete relief.

The term "animal" as used herein includes all members of the animal kingdom. Preferably, the animal is a mammal such as a human, horse, dog or cat.

The term "epidermal irritation" means any condition that adversely affects or irritates the skin or coat of an animal including, but not limited to, insect bites, fleas, burns, psoriasis, dermatitis, acne and epidermal infections such as subcutaneous mycoses (sporotrichosis, phycosporiosis, phacohypomycosis); Cutaneous Habronemiasis; Cutaneous Onchocerciasis (*Onchocerca cervicalis*); Seborrhea; Dermatophilosis (*Dermatophilus congolensis*); Dermatophytosis (*Trichophyton equinum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum*); Warble fly larvae (*Hypoderma* spp); or Bot fly larvae (*Gasterophilus nasalis*/*Gasterophilus hemorrhoidalis*).

The term "infection" means any infection including, but not limited to, viral, bacterial, fungal and parasitic infections, that affects animals.

The viral infections that may be treated using the composition of the invention include herpes viruses such as Herpes Simplex I which causes cold sores and Herpes Zoster which causes shingles; Epstein-Barr virus; Papilloma virus which causes warts; cytomegalovirus; hepatitis virus; varicella-zoster virus which causes chicken pox; cold and flu viruses; human and feline leukemia viruses; human immunodeficiency viruses (HIVs) and viruses that cause ringworm.

- 8 -

The bacterial infections that may be treated using the composition of the invention include Streptococcus, Staphylococcus and Dermatophilus skin infections as well as mycoplasmas related to chronic sinus infections.

5 The fungal infections that may be treated using the composition of the invention include yeast infections of the oral cavity and vagina; fungal infections of the fingernails and feed (athletes foot); and fungal infections of the horse and cow epidermis including infections caused by the genera Microsporum and Trichophyton.

10 The composition of the invention is particularly well suited for the treatment of epidermal infections such as infections of the skin as well as ocular or eye infections. The inventor has shown that the composition is effective in treating many infections in human patients as well as in other mammals including horses, cats and dogs.

15 The present invention also provides a use of a composition comprising stannous fluoride and at least one zinc containing compound to treat an epidermal irritation or infection. The invention further provides a use of a composition comprising stannous fluoride and at least one zinc containing compound to prepare a medicament to treat an
20 epidermal irritation or infection.

The following non-limiting examples are illustrative of the present invention:

EXAMPLES

Example 1

25 A composition of the present invention comprising stannous fluoride (0.2%) and zinc gluconate (1.5%) was compared to a composition containing stannous fluoride (0.4%) on the ability to treat cold sores caused by herpes virus. A placebo containing glycerin only was also prepared. Each composition was tested on 10 patients. The results, shown in Table 1,
30 demonstrate that the average healing time for the group receiving stannous fluoride with zinc gluconate was 4.2 days as compared to 5.9 days for the group receiving stannous fluoride alone. This is a significant

- 9 -

- reduction in healing time. In addition, the composition containing zinc gluconate contained one half the amount of stannous fluoride as compared to the stannous fluoride alone composition. Consequently, the composition of the present invention provides a much more efficacious composition as evidenced by the reduced healing time and reduced amount of stannous fluoride required.

Example 2

- Five horses infected by the bacterium, *Dermatophilus congolensis* (commonly known as rain scald) were cured when several applications of a 0.2% stannous fluoride/1.5% zinc gluconate gel was applied over a period of two weeks.

Example 3

- Five horses infected by fungi of the genera *Microsporum* and *Trichophyton* received immediate relief and were cured of the infection in a one week period when treated with a 0.2% stannous fluoride/1.5% zinc gluconate gel.

Example 4

- Five colts suffering from warts (papilloma virus) on the muzzle, were successfully cured of the disease by applying a 0.2% stannous fluoride/1.5% zinc gluconate gel to the affected area several times a day for two weeks. There was no scarring.

Example 5

- Several equines were successfully treated for pastern dermatitis (grease heel, scratches, mud, fever) the cause of a staphylococcus/streptococcus/ *Dermatophilus* infection with topical and bandaged applications of a 0.2% stannous fluoride/1.5% zinc gluconate gel.

Example 6

- Several cats were treated to control ringworm and oral facial sores of viral etiology with a 0.2% stannous fluoride/1.5 % zinc gluconate gel.

Example 7

Several dogs with bacterial skin infections the result of intense scratching due to insect bites were successfully treated with several applications of a 0.2% stannous fluoride/1.5% zinc gluconate gel.

5 Example 8

- A patient, burned with candle wax flame resulting in a six inch diameter burn area, used two applications of a 0.2% stannous fluoride/1.5% zinc gluconate gel daily. As a result, the patient did not require the use of pain medication and antibiotics for infection. The composition not only relieved severe pain but also prevented blistering and infection. The area was totally healed in less than three weeks with minimal scarring.

Example 9

- A patient burned on an electric heating coil of a stove did not blister after an immediate application of a 0.2% stannous fluoride/1.5% zinc gluconate gel. The patient did not scab and the area did not get infected.

Example 10

- Other skin ailments successfully treated with several applications of a 0.2% stannous fluoride/1.5% zinc gluconate gel, include acne, infected bug bites, warts, ringworm, and psoriasis. It appears that the antimicrobial effect of stannous fluoride and the immune stimulatory properties of zinc gluconate synergistically enhance healing due to microbial infections.

25 Example 11**Treatment of Herpes**

- A composition of the present invention comprising 0.2% stannous fluoride; 0.2% zinc chloride and 1.5% zinc gluconate and the remainder glycerin was compared to a 0.4% stannous fluoride in glycerin composition in the treatment of herpes simplex virus I (cold sores). The study consisted of two groups of 10 healthy adults with cold sores. One group was treated with the composition containing the zinc compounds

- 11 -

and the second group with the stannous fluoride alone composition. The adults treated with the composition containing the zinc compounds had a mean healing time of 3.1 days while the group treated with the stannous fluoride alone had a mean healing time of 3.9 days. As a result, the group
5 treated with the composition of the invention that contained one half the amount of stannous fluoride as the other composition, healed at a faster rate. This study illustrates that the composition of the invention treats herpes infections with much greater efficacy than a composition containing stannous fluoride alone.

10 **Example 12**

Treatment of Shingles

The composition of Example 11 was used to treat several patients having a shingles outbreak. The patients reported a relief of pain and fast healing when treated with the composition of the invention. In
15 addition, when compared with a composition containing stannous fluoride alone, the patients reported less burning with the composition of the invention.

Example 13

Treatment of Bacterial Infections

20 One patient was treated with the composition of Example 11 for impetigo which is a streptococcus infection of the skin. The treatment was successful. Another patient used a gel formulation of the present invention to control a resistant staphococcus skin infection.

Example 14

25 **Treatment of Cold and Flu**

The composition of Example 11 was used to successfully treat sore throats associated with colds and flu.

Example 15

Treatment of Mycoplasma Infection

30 The composition of Example 11 was used to successfully treat mycoplasmas related to a chronic sinus infection.

Example 16**Treatment of Fungal Infections**

- Fungal infections associated with human fingernails and feet (athlete's foot), and horse and cow epidermis as well as fungal infections of the oral cavity and vagina were successfully treated with the composition of Example 11.

Example 17**Treatment of Cat Oral Ulcers**

- Cat oral ulcers of viral and rickettsial origin resulted in fast healing when the composition of Example 11 was applied several times.

Example 18**Treatment of Horses**

- The composition of Example 11 has been used to treat many show horses for ringworm, papilloma virus, warts on the nose and parasitic irritations including mites and fly bites. All treatments were successful.

Example 19**Treatment of Bovines**

- The composition of Example 11 has been used to treat bovine skin conditions.

Example 20**Preparation of the Compositions of the Invention**

- To prepare the compositions of the invention all pharmaceutical mediums are heated to 150°F and percolated with nitrogen gas to displace oxygen and eliminate water so that the stannous ion is free from oxidation and hydrolysis during the mixing process of stannous fluoride with zinc compounds. Suitable pharmaceutically accepted vehicles may be used separately or in combination include glycerin, water, ethanol, polyethylene glycol, polypropylene glycol, and the like. The following provides specific formulations that are within the scope of the present invention.

- 13 -

	<u>Component</u>	<u>Percent by weight</u>
	Stannous fluoride	0.20
	Zinc gluconate	1.50
	Glycerin	98.30
	<u>Component</u>	<u>Percent by weight</u>
	Stannous fluoride	0.20
	Zinc gluconate	2.50
	Zinc chloride	0.50
10	Glycerin	96.80
	<u>Component</u>	<u>Percent by weight</u>
	Stannous fluoride	0.20
	Zinc acetate	2.50
15	Zinc chloride	0.50
	Glycerin	96.80
	<u>Component</u>	<u>Percent by weight</u>
	Stannous fluoride	0.20
	Zinc gluconate	2.80
20	Zinc chloride	0.50
	L-Lysine	15.50
	Glycerin	75.00
	Carbopol	6.00
25	<u>Component</u>	<u>Percent by weight</u>
	Stannous fluoride	0.25
	Zinc gluconate	1.50
	Zinc chloride	0.50
30	Glycerin	92.50
	Carbopol	3.00

- 14 -

	<u>Component</u>	<u>Percent by weight</u>
	Stannous fluoride	0.20
	Zinc propionate	2.50
	Zinc chloride	0.50
5	Glycerin	96.80

	<u>Component</u>	<u>Percent by weight</u>
	Stannous fluoride	0.20
	Zinc propionate	2.50
10	Zinc chloride	0.50
	Glycerin	97.30

	<u>Component</u>	<u>Percent by weight</u>
	Stannous fluoride	0.25
15	Zinc gluconate	2.25
	Zinc chloride	0.50
	Hydroxymethyl cellulose	30.25
	Glycerin	65.50
	Carbopol	3.25

While the present invention has been described with reference to what are presently considered to be the preferred examples, it is to be understood that the invention is not limited to the disclosed examples. To the contrary, the invention is intended to cover various
25 modifications and equivalent arrangements included within the spirit and scope of the appended claims.

All publications, patents and patent applications are herein incorporated by reference in their entirety to the same extent as if each individual publication, patent or patent application was specifically and
30 individually indicated to be incorporated by reference in its entirety.

- 15 -

TABLE 1

Healing Time (days)		
SnF2+ZnGlu	SnF2	Placebo
5	6	7
8	9	11
4	5	6
3	4	4
4	8	7
5	6	8
3	4	9
2	4	6
3	6	10
5	7	4
Mean = 4.2	5.9	7.2

- 16 -

CLAIM:

1. A composition comprising stannous fluoride and at least one zinc containing compound.
2. A composition according to claim 1 wherein the zinc containing compound is a zinc carboxylate.
3. A composition according to claim 2 wherein the zinc carboxylate is selected from the group consisting of zinc gluconate, zinc tartrate, zinc malate, zinc citrate and zinc acetate.
4. A composition according to claim 2 wherein the zinc carboxylate is zinc gluconate.
5. A composition according to claim 2 wherein the zinc containing compound further includes a zinc salt.
6. A composition according to claim 5 wherein the zinc salt is selected from the group consisting of zinc chloride, zinc sulfate, zinc phosphate, zinc oxide, zinc pyrophosphate and zinc thiocyanate.
7. A composition according to claim 5 wherein the zinc salt is zinc chloride.
8. A composition according to claim 1 comprising stannous fluoride and zinc gluconate in a non-aqueous medium.
9. A composition according to claim 1 further comprising at least one amino acid.

- 17 -

10. A composition according to claim 9 wherein the amino acid is an essential or non-essential L or D amino acids from the group consisting of lysine, arginine, histidine, phenylalanine, threonine, leucine, isoleucine, cysteine, methionine, valine, alanine, glycine, proline, glutamine, serine, tryptophan, tyrosine, and asparagine.
11. A composition according to claim 1 wherein the stannous fluoride is in an amount from about 0.01 % to about 10.0 % by weight.
12. A composition according to claim 2 wherein the zinc carboxylate is in an amount from about 0.05 % to about 10.0 % by weight.
13. A composition according to claim 5 wherein zinc salt is in an amount from about 0.05 % to about 10.0 % by weight.
14. A composition according to claim 9 wherein the amino acid is in an amount of from about 0.05 % to about 50.0 % by weight.
15. A composition according to claim 9 wherein the amino acid is L-Lysine.
16. A composition according to claim 1 comprising:
- | | |
|-------------------|-------------------|
| Stannous fluoride | 0.20 % by wt; |
| Zinc gluconate | 1.50 % by wt; and |
| Glycerin | 98.30 % by wt. |

- 18 -

17. A composition according to claim 5 comprising:

5	Stannous fluoride	0.20 % by wt;
	Zinc gluconate	1.50 % by wt;
	Zinc chloride	0.50 % by wt;
	Glycerin	85.50 % by wt; and
	Carbopol	7.30 % by wt.

18. A composition according to claim 5 comprising:

15	Stannous fluoride	0.20 % by wt;
	Zinc gluconate	1.50 % by wt;
	Zinc chloride	0.50 % by wt;
	L-Lysine	10.00 % by wt;
	Glycerine	60.00 % by wt;
	Carbopol	2.00 % by wt; and
	Distilled Water	<u>24.80 % by wt.</u>

19. A method of treating an epidermal irritation or infection
20 comprising administering an effective amount of a composition comprising stannous fluoride and at least one zinc containing compound to an animal in need thereof.

20. A method according to claim 19 wherein the infection is a
25 viral, bacterial, parasitic or fungal infection.

21. A method according to claim 20 wherein the viral infection is a herpes infection.

- 30 22. A method according to claim 20 wherein the viral infection is papilloma virus.

- 19 -

23. A method according to claim 20 wherein the fungal infection is caused by the genera *Microsporum* or *Trichophyton*.
24. A method according to claim 20 wherein the bacterial
5 infection is caused by *Staphylococcus* bacterial, *Streptococcus* or *Dermatophilis*.
25. A method according to claim 19 wherein the epidermal irritation is a burn.
26. A method according to claim 20 wherein the animal is a human.
27. A method according to claim 20 wherein the animal is a
15 horse, cat or dog.

全項目

- (19)【発行国】日本国特許庁(JP)
 (12)【公報種別】公表特許公報(A)
 (11)【公表番号】特表2002-517411(P2002-517411A)
 (43)【公表日】平成14年6月18日(2002. 6. 18)
 (54)【発明の名称】表皮刺激及び感染の治療のための方法並びに組成物
 (51)【国際特許分類第7版】

A61K 33/24
 31/19
 31/198
 A61P 17/00
 171
 31/04
 31/10
 31/22

【FI】

A61K 33/24
 31/19
 31/198
 A61P 17/00
 171
 31/04
 31/10
 31/22

【審査請求】有

【予備審査請求】有

【全頁数】31

- (21)【出願番号】特願2000-552901(P2000-552901)
 (86)(22)【出願日】平成11年6月9日(1999. 6. 9)
 (85)【翻訳文提出日】平成12年12月7日(2000. 12. 7)
 (86)【国際出願番号】PCT/US99/13048
 (87)【国際公開番号】WO99/63816
 (87)【国際公開日】平成11年12月16日(1999. 12. 16)
 (31)【優先権主張番号】60/088, 560
 (32)【優先日】平成10年6月9日(1998. 6. 9)
 (33)【優先権主張国】米国(US)
 (81)【指定国】EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), A P(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, R U, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, K R, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, Z W

(71)【出願人】

【氏名又は名称】エンプロ ウィリアム ジェイ

【住所又は居所】アメリカ合衆国 32605 フロリダ州 ゲーンズビル、ノースウエスト 57番 通り、8 32

(72)【発明者】

【氏名】エンプロ ウィリアム ジェイ

【住所又は居所】アメリカ合衆国 32605 フロリダ州 ゲーンズビル、ノースウエスト 57番 通り、8

32

(74)【代理人】

【弁理士】

【氏名又は名称】鈴木 崇生 (外4名)

【テーマコード(参考)】

4C086

4C206

【Fターム(参考)】

4C086 AA01 AA02 HA03 HA06 HA07 HA09 HA21 HA24 HA25 MA01 MA04 NA14 ZB33 ZB35 ZB37
 4C206 AA01 AA02 FA44 HA32 MA01 MA04 NA14 ZB33 ZB35 ZB37

(57)【要約】

改善されたフッ化スズ組成物が開示される。前記組成物は、フッ化スズ及び少なくとも1つの亜鉛含有化合物を含有する。前記亜鉛含有化合物は、第一スズイオンを安定化させ、第一スズイオンの加水分解を防止して、表皮刺激及び感染の治療用のより有効なフッ化スズ組成物を生じさせる。

【特許請求の範囲】

- 【請求項1】 フッ化スズ及び少なくとも1つの亜鉛含有化合物を含んでなる組成物。
 【請求項2】 前記亜鉛含有化合物がカルボン酸亜鉛である、請求項1に記載の組成物。
 【請求項3】 前記カルボン酸亜鉛が、グルコン酸亜鉛、酒石酸亜鉛、リンゴ酸亜鉛、クエン酸亜鉛及び酢酸亜鉛から成る群より選択される、請求項2に記載の組成物。
 【請求項4】 前記カルボン酸亜鉛がグルコン酸亜鉛である、請求項2に記載の組成物。
 【請求項5】 前記亜鉛含有化合物が亜鉛塩をさらに含む、請求項2に記載の組成物。
 【請求項6】 前記亜鉛塩が、塩化亜鉛、硫酸亜鉛、リン酸亜鉛、酸化亜鉛、ピロリン酸亜鉛及びチオン酸亜鉛から成る群より選択される、請求項5に記載の組成物。
 【請求項7】 前記亜鉛塩が塩化亜鉛である、請求項5に記載の組成物。
 【請求項8】 非水性媒体中にフッ化スズ及びグルコン酸亜鉛を含んでなる請求項1に記載の組成物。
 【請求項9】 少なくとも1個のアミノ酸をさらに含んでなる請求項1に記載の組成物。
 【請求項10】 前記アミノ酸が、リシン、アルギニン、ヒスチジン、フェニルアラニン、トレオニン、ロイシン、イソロイシン、システイン、メチオニン、バリン、アラニン、グリシン、プロリン、グルタミン、セリン、トリプトファン、チロシン及びアスパラギンから成る群からの必須又は非必須のL又はDアミノ酸である、請求項9に記載の組成物。
 【請求項11】 前記フッ化スズが約0.01重量%～約10.0重量%の量である、請求項1に記載の組成物。
 【請求項12】 前記カルボン酸亜鉛が約0.05重量%～約10.0重量%の量である、請求項2に記載の組成物。
 【請求項13】 前記亜鉛塩が約0.05重量%～約10.0重量%の量である、請求項5に記載の組成物。
 【請求項14】 前記アミノ酸が約0.05重量%～約50.0重量%の量である、請求項9に記載の組成物。
 【請求項15】 前記アミノ酸がL-リシンである、請求項9に記載の組成物。
 【請求項16】 下記：フッ化スズ 0.20重量%；
 グルコン酸亜鉛 1.50重量%；及びグリセリン 98.30重量%を含んでなる請求項1に記載の組成物。
 【請求項17】 下記：フッ化スズ 0.20重量%；
 グルコン酸亜鉛 1.50重量%；

塩化亜鉛 0.50重量%;
グリセリン 85.50重量%;及びカルボボル 7.30重量%を含んでなる請求項5に記載の組成物。

【請求項18】下記:フッ化スズ 0.20重量%;

グルコン酸亜鉛 1.50重量%;

塩化亜鉛 0.50重量%;

L-リシン 10.00重量%;

グリセリン 60.00重量%;

カルボボル 2.00重量%;及び蒸留水 24.80重量%を含んでなる請求項5に記載の組成物。

【請求項19】フッ化スズ及び少なくとも1つの亜鉛含有化合物を含んでなる組成物の有効量を、その必要のある動物に投与することを含む、表皮刺激又は感染を治療する方法。

【請求項20】前記感染がウイルス、細菌、寄生虫又は真菌感染である、請求項19に記載の方法。

【請求項21】前記ウイルス感染がヘルペス感染である、請求項20に記載の方法。

【請求項22】前記ウイルス感染がパピローマウイルスである、請求項20に記載の方法。

【請求項23】前記真菌感染がミクロスポルム(*Microsporum*)属又はトリコフィトン(*Trichophyton*)属によって引き起こされる、請求項20に記載の方法。

【請求項24】前記細菌感染がスタフィロコッカス(*Staphylococcus*)属、ストレプトコッカス(*Streptococcus*)属又はデルマトフィルス(*Dermatophilis*)属細菌によって引き起こされる、請求項20に記載の方法。

【請求項25】前記表皮刺激が熱傷である、請求項19に記載の方法。

【請求項26】前記動物がヒトである、請求項20に記載の方法。

【請求項27】前記動物がウマ、ネコ又はイヌである、請求項20に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、表皮刺激及び感染の治療のための改善されたフッ化スズ組成物に関する。

【0002】

(背景技術)

フッ化スズは、歯窩腐を予防するために1950年代から歯科において使用されてきた。ノーマンティナノフ(Norman Tinanoff)は、「フッ化スズの抗菌作用についての総説」(*The Journal of Clinical Dentistry*, 第II巻, 1990)において40年間のヒト及び動物試験を概説しており、一部の試験は他を上回る効果を示している。米国特許第4,097,590号、「皮膚の細菌及び真菌感染の治療のための方法と組成物」は、可溶性フッ化物塩による尋常性天疱瘡及び汗疱状白癬(みずむし)のための治療を開示している。本出願の発明者は以前に、フッ化スズがウイルス性病因を有する疾患を治療するために使用できることを明らかにした(Embroへの米国特許第5,098,716号)。

【0003】

フッ化スズ製品の貯蔵寿命と抗菌作用の両方が、活性第一スズイオン(Sn^{+2})の安定性に依存する。家庭用に製剤される製品は、グリセリン又は他の水不溶性物質を加えて加水分解と酸化を抑えることによって第一スズイオンの安定性を実現している。水性製剤は、フッ化スズに結合して、第一スズイオンの供給及び抗酸化剤の両方として働くスズレザバーを与えるキレート化剤を使用した。マジエッティ(Majetti)ら(米国特許第5,004,597号)は、塩化スズ(II)をスズレザバーを有する抗酸化剤として、並びにグルコン酸ナトリウムを、フッ化スズを加水分解から保護するキレート化剤として使用することにより、フッ化スズに関する歯みがき剤安定化系を開発した。フッ化スズの安定化に使用される他の化学物質には、ポリビニルアルコール(PVA)、トリポリホスフェート、ビニル-メチルエーテルと無水マレイン酸とのコポリマーが含まれる。しかし、フッ化スズの安定化のためにこれらやその他の錯化剤を使用することは、治療効果に関する第一スズイオンの生体利用率を制限しうる。

【0004】

上記に鑑みて、改善されたフッ化スズ組成物を提供することが求められている。

【0005】

(発明の概要)

本発明は、フッ化スズ及び少なくとも1つの亜鉛含有化合物を含む改善されたフッ化スズ組成物に関する。本発明者は、改善された組成物が、亜鉛化合物を含まないフッ化スズ組成物よりも安定で且つ毒性が低いことを示した。本発明者はまた、本発明の改善された組成物が治療効果を達成するために必要とされるフッ化スズの用量を低減できることも示した。

【0006】

本発明者は、本発明の改善された組成物が表皮刺激と感染及びそれらの症状を治療するうえで有効であることを明らかにした。従って、本発明は、フッ化スズ及び少なくとも1個の亜鉛含有化合物を含む組成物の有効量を、その必要のある動物に投与することを含む、表皮刺激又は感染を治療する方法も提供する。

【0007】

本発明の他の特徴及び利点は、下記の詳細な説明から明らかになるであろう。但し、この詳細な説明から当業者には本発明の精神と範囲内で様々な変更及び修正が明白となるので、本発明の好ましい実施態様を述べるが、詳細な説明及び具体的実施例は単に例示としてのみ示すものであると解釈されねばならない。

【0008】

(発明の詳細な説明)

本発明の組成物 本発明は、フッ化スズ及び少なくとも1つの亜鉛含有化合物を含む改善されたフッ化スズ組成物に関する。本文中以下ではこの組成物を「本発明の組成物」と称することがある。

【0009】

本発明の組成物は、いくつかの点で亜鉛化合物を含まないフッ化スズ含有組成物に比べて著しく改善されている。まず最初に、フッ化スズは水性環境では加水分解と酸化を受け、水酸化スズ(Ⅰ)の沈殿のためにスズの生体利用効率の低下を生じる。亜鉛含有化合物は、第一スズイオンの酸化と加水分解を防ぐことによってフッ化スズを安定化する。亜鉛イオンは、水溶液中で水酸化物及び他の陰イオンに対して第一スズイオンよりも高い親和性を持つ。その結果、本発明の組成物中の亜鉛が水酸化物と錯体を形成して、第一スズイオンの加水分解と沈殿を阻害する。特に、本発明者は、グルコン酸亜鉛を含むフッ化スズ溶液が少なくとも3ヵ月間、沈殿を生じることなく安定なままであることを明らかにした。これに対し、グルコン酸亜鉛を含まないフッ化スズ溶液は大量に沈殿した。第二に、亜鉛化合物は、pHの上昇を促進する水素イオンに緩衝作用する。酸性度の高い製剤は皮膚を刺激したりあるいは皮膚の灼熱感を生じさせることがあるので、このことは組成物を局所使用により適したものにする。第三に、本出願の発明者は意外にも、亜鉛化合物がフッ化スズと相乗作用的に働き、フッ化スズの活性を増強することを発見した。特に、本願の発明者は、本発明の組成物においてフッ化スズが、亜鉛化合物を含まない組成物中で2倍の用量を使用したときよりも良好に働くことを明らかにした。その結果として、本発明の組成物中ではフッ化スズの用量を有意に低下させることができ、より毒性の低い組成物が得られる。

【0010】

上述したように、本発明の組成物中に亜鉛化合物を包含することは、フッ化スズを安定化させ、その効果を高める。組成物において亜鉛含有化合物を使用することはまた、亜鉛が医薬及び治療特性を持つものとして広く認識されているという付加的な利点をも有する。特に、1) 亜鉛は生命にとって必須である；2) 亜鉛は100以上の酵素(すなわち、アルコールデヒドロゲナーゼ、カルボキシペプチダーゼ)にとって必要である；3) 亜鉛はビタミンAの体内レベルを維持する；4) 亜鉛は生殖器官の機能と生殖において重要である；5) 亜鉛はDNA/RNA合成にとって重要である；6) 亜鉛は細胞媒介性免疫を改善することができる；ならびに7) 亜鉛は健康な皮膚細胞を維持するのを助けるために数百もの皮膚科製剤に取り入れられている。フッ化スズと共にスズ化合物を使用することは、スズが生命にとって必須ではなく、酵素機能にも必要でないことから、亜鉛のように付加的な恩恵を提供しないであろう。

【0011】

亜鉛含有化合物は、カルボン酸亜鉛及び亜鉛塩を初めとするいかなる亜鉛含有化合物でもよい。カルボン酸亜鉛は、好ましくはグルコン酸亜鉛、酒石酸亜鉛、リンゴ酸亜鉛、プロピオン酸亜鉛、クエン酸亜鉛及び酢酸亜鉛の1又は2以上から選択される。より好ましくは、カルボン酸亜鉛はグルコン酸亜鉛である。亜鉛塩は、好ましくは塩化亜鉛、硫酸亜鉛、リン酸亜鉛、ピロリン酸亜鉛、酸化亜鉛及びチオシアン酸亜鉛から選択される。好ましくは、亜鉛塩は塩化亜鉛である。

【0012】

本発明の組成物は、好ましくは約0.01重量%～約10.0重量%の範囲の濃度のフッ化スズと約0.05重量%～約20.0重量%の量の1又はそれ以上の亜鉛含有化合物を含む。

【0013】

好ましい実施態様では、組成物はフッ化スズとグルコン酸亜鉛を含む。本発明者は、フッ化スズとグルコン酸亜鉛を含む組成物が、フッ化スズ単独組成物と比較してウイルス、細菌及び真菌感染の治療において有意に高い効果を提供することを示した。特に、本発明者は、改善された組成物に関して、フッ化スズだけを含む組成物において使用するときの1/2の量のフッ化スズを使用して改善された結果を得られることを明らかにした。

【0014】

好ましくは、フッ化スズは約0.1重量%～約8.0重量%の範囲の濃度で提供され、グルコン酸亜鉛は約0.5重量%～約10.0重量%の範囲の濃度で提供される。最も好ましくは、組成物はグリセリンのような非水性媒体中に0.20%のフッ化スズと1.5%のグルコン酸亜鉛を含む。

【0015】

組成物はさらに、約0.5重量%～約5.0重量%の範囲の濃度で塩化亜鉛を含みうる。塩化亜鉛の付加は、水分含量の高い(すなわち>80%の水分)組成物において有用であると考えられる。

【0016】

本発明の組成物は、2以上の亜鉛含有化合物を含みうる。例えば、亜鉛化合物はグルコン酸亜鉛、塩化亜鉛及び/又は酢酸亜鉛でありうる。

【0017】

組成物はさらに、リシン、アルギニン、ヒスチジン、フェニルアラニン、トレオニン、ロイシン、イソロイシン、システイン、メチオニン、バリン、アラニン、グリシン、プロリン、グルタミン、セリン、トリプトファン、チロシン及びアスパラギンから成る群より選択される必須又は非必須の α 、L又はDアミノ酸の1つを含みうる。

【0018】

組成物は、例えば「レミントンの製薬学(Remington's Pharmaceutical Science)」,第18版、Mack Publishing Companyに述べられているように、当該技術分野において既知の手法を用いて製剤することができ。組成物は、好ましくは局所投与に適したゲル、軟膏、クリーム、ローション剤、スプレーである。好都合には、本発明の組成物は局所投与に適したpHでその生体利用効率を保持する。組成物はまた、水、カルボボル、グリセリン及びヒドロキシメチルセルロースを含む製薬上許容されうる希釈剤又は担体を含みうる。

【0019】

本発明の組成物はさらに、サッカライド、例えばラクトース又はスクロース、マンニトール又はソルビトールセルロース製剤及び/又はリン酸カルシウム、例えばリン酸三カルシウム又はリン酸水素カルシウムのような増量剤、ならびに例えばトウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及び/又はポリビニルピロリドンを使用するデンプンペーストのような結合剤を含む、当該技術分野において既知の賦形剤を含みうる。一部の場合には、上述したデンプン及びカルボキシメチルデンプン、架橋ポリビニルピロリドン、寒天又はアルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウムのようなその塩などの崩壊剤を添加することが望ましいと考えられる。補助剤は、なかでも特に、流動調節剤及び潤滑剤、例えばシリカ、滑石、ステアリン酸又はステアリン酸マグネシウムもしくはステアリン酸カルシウムのようなその塩、及び/又はポリエチレングリコールである。

【0020】

本発明の組成物は、添加物として、p-ヒドロベンゾエート(ニパエステル、メチルパラベン)、ソルビン酸、クロルヘキシジングルコネート、塩化ベンザルコニウム及び臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウムのような防腐剤を含んでもよい。

【0021】

皮膚を通しての組成物の吸収を促進するために、ジメチルスルホキシド又はタウログリコール酸のような浸透促進剤を組成物に加えてもよい。

【0022】

使用しうるヒドロゲル形成剤は、ゼラチン及びメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシエチルセルロースのようなセルロース誘導体、ならびにポリビニルアルコールのような合成ポリマーを含む。使用するヒドロゲル形成剤又はその混合物の性質と量は、求める個々の粘度に依存する。

【0023】

存在しうる添加物はまた、グリセロール、ソルビトール、1, 2-プロピレングリコール、プチレングリコール及びポリオールのような保湿性物質も含む。

【0024】

組成物の使用 本発明者は、本発明の改善された組成物が表皮刺激及び感染並びにそれらの症状を治療する上で有効であることを明らかにした。従って、本発明はまた、フツ化スズ及び少なくとも1個の亜鉛含有化合物を含む組成物の有効量を、その必要のある動物に投与することを含む、表皮刺激又は感染を治療する方法を提供する。亜鉛含有化合物は好ましくはグルコン酸亜鉛であり、任意に塩化亜鉛を含んでもよい。

【0025】

「有効量」という用語は、所望する結果を実現するために有効な用量と期間で、一定量を提供することを意味する。本発明の組成物の適用頻度は、1日1〜6回、あるいは治療過程の必要に応じたいかなる範囲であってもよい。治療課程は、代表的には1日1〜6回の範囲で数日間にわたり、完全な免荷に必要な期間継続することができる。

【0026】

本明細書中で使用するとき「動物」という用語は、動物界のすべての成員を含む。好ましくは、動物はヒト、ウマ、イヌ又はネコなどの哺乳類である。

【0027】

「表皮刺激」という用語は、昆虫咬傷、ノミ、熱傷、乾癬、皮膚炎、アクネ、及び皮下真菌症(スポロトリクス症、ムコール菌症、フエオフィト真菌症);皮膚ハプロネマ症;皮膚オンコセルカ症(オンコセルカ セルビカリス(*Onchocerca cervicalis*));脂漏症;デルマトフィルス症(デルマトフィルス コンゴレンシス(*Dermatophilus congolensis*));皮膚糸状菌症(トリコフィトン イクイヌム(*Trichophyton equinum*), トリコフィトン メンタグロフィテス(*Trichophyton mentagrophytes*), トリコフィトン ベルルコスム(*Trichophyton verrucosum*));ウシバエ幼虫(ハイポデルマ エスピーバー(*Hypoderm spp.*));又はウマバエ幼虫(顧ウマバエ(*Gasterophilus nasalis*)/アトアカウマバエ(*Gasterophilus hemorrhadalis*))のような表皮感染を含むがこれらに限定されない、動物の皮膚又は外被に有害な作用を及ぼす又は刺激するあらゆる状態を意味する。

【0028】

「感染」という用語は、動物に影響を及ぼすウイルス、細菌、真菌及び寄生虫感染を含むがこれらに限定されないあらゆる感染を意味する。

【0029】

本発明の組成物を使用して治療しうるウイルス性感染は、口辺ヘルペスを引き起こす単純ヘルペスI型及び帯状疱疹を引き起こす帯状ヘルペスのようなヘルペスウイルス;エプスタイン-バーウイルス;いぼを生じさせるパピローマウイルス;サイトメガロウイルス;肝炎ウイルス;水痘を引き起こす水痘・帯状疱疹ウイルス;感冒及びインフルエンザウイルス;ヒト及びネコ白血病ウイルス;ヒト免疫不全ウイルス(HIV)並びに白癬を引き起こすウイルスを含む。

【0030】

本発明の組成物を使用して治療しうる細菌性感染は、ストレプトコッカス属(*Streptococcus*)、スタフィロコッカス属(*Staphylococcus*)及びデルマトフィルス属(*Dermatophilus*)の皮膚感染、ならびに慢性洞感染に関連するマイコプラズマを含む。

【0031】

本発明の組成物を使用して治療しうる真菌性感染は、口腔及び膣の酵母感染、爪及び足(汗疱状白癬(みずむし))の真菌感染;並びにミクロスポルム(*Microsporum*)及びトリコフィトン(*Trichophyton*)属によって引き起こされる感染を含めたウマ及びウシの表皮の真菌感染を含む。

【0032】

本発明の組成物は、皮膚の感染ならびに眼の感染のような表皮感染の治療に特に適する。本発明者は、組成物がヒト患者ならびにウマ、ネコ及びイヌを含む他の哺乳類における多くの感染を治療する上で有効であることを示した。

【0033】

本発明はまた、表皮刺激又は感染を治療するための、フツ化スズ及び少なくとも1つの亜鉛含有化合物を含む組成物の使用も提供する。本発明はさらに、表皮刺激又は感染を治療するための薬剤を調製するための、フツ化スズ及び少なくとも1つの亜鉛含有化合物を含む組成物の使用を提供する。

【0034】

下記の非制限的実施例は、本発明の例示である。

【0035】

実施例 実施例1 フツ化スズ(0.2%)とグルコン酸亜鉛(1.5%)を含む本発明の組成物を、ヘルペスウイルスによって引き起こされる単純疱疹を治療する能力に関して、フツ化スズ(0.4%)を含む組成物と比較した。グリセリンだけを含むプラセボも調製した。各々の組成物を10名の患者に試験した。表1に示す結果は、フツ化スズとグルコン酸亜鉛を摂取した群についての平均治癒期間は4.2日であり、一方フツ化スズだけを摂取した群については5.9日であった。これは治療期間の有意の短縮である。さらに、グルコン酸亜鉛を含む組成物は、フツ化スズ単独組成物に比べて1/2の量のフツ化スズを含有した。その結果として、本発明の組成物は、治療時間の短縮と必要なフツ化スズの量の低減によって示されるように、はるかに有効な組成物を提供する。

【0036】

実施例2 デルマトフィルス コンゴレンシス(*Dermatophilus congolensis*)細菌(雨熱傷(rain scald)として一般に知られる)に感染した5頭のウマは、0.2%フツ化スズ/1.5%グルコン酸亜鉛ゲルの数回の適用にわたって実施したとき治癒した。

【0037】

実施例3 ミクロスポルム(*Microsporium*)及びトリコフィトン(*Trichophyton*)属の真菌に感染した5頭のウマは、0.2%フツ化スズ/1.5%グルコン酸亜鉛ゲルで治療したとき直ちに軽減を生じ、1週間で感染が治癒した。

【0038】

実施例4 鼻鏡部にいぼ(パピローマウイルス)を生じた5頭の雄子ウマは、0.2%フツ化スズ/1.5%グルコン酸亜鉛ゲルを患部に1日数回2週間にわたって適用することにより、疾患が成功裡に治癒した。瘻痕形成は認めなかった。

【0039】

実施例5 数頭のウマを、ブドウ球菌/連鎖球菌/デルマトフィルス感染が原因である緊ぎ皮膚炎(グリース腫、緊くん、沼地熱)に関して0.2%フツ化スズ/1.5%グルコン酸亜鉛ゲルの局所及び包帯適用により成功裡に治療した。

【0040】

実施例6 数匹のネコを、ウイルス性病因の白癬及び口顔面潰瘍を処置するために0.2%フツ化スズ/1.5%グルコン酸亜鉛ゲルで治療した。

【0041】

実施例7 昆虫咬傷のために強くひかいた結果である細菌性皮膚感染を生じた数匹のイヌを、0.2%フツ化スズ/1.5%グルコン酸亜鉛ゲルの数回の適用により成功裡に治療した。

【0042】

実施例8 ろうそくの炎でやけどをし、直径6インチの熱傷部分を生じた1名の患者は、0.2%フツ化スズ/1.5%グルコン酸亜鉛ゲルを毎日2回適用した。その結果、患者は鎮痛薬及び感染のための抗生物質の使用を必要としなかった。組成物は激しい痛みを軽減しただけでなく、水泡形成と感染も予防した。患部は3週間未満で完全に治癒し、瘻痕形成もわずかであった。

【0043】

実施例9 ストープの電熱コイルでやけどをした1名の患者は、0.2%フツ化スズ/1.5%グルコン酸亜鉛ゲルを即時適用したあと水泡を生じなかった。患者はかさぶたを形成せず、患部も感染しなかった。

【0044】

実施例10 0.2%フツ化スズ/1.5%グルコン酸亜鉛ゲルの数回の適用によって成功裡に治療される他の皮膚疾患は、アクネ、昆虫咬傷感染、いぼ、白癬及び乾癬を含む。フツ化スズの抗菌作用とグルコン酸亜鉛の免疫促進特性は細菌感染からの治療を相乗作用的に促進すると思われる。

【0045】

実施例11 ヘルペスの治療 0.2%フツ化スズ、0.2%塩化亜鉛及び1.5%グルコン酸亜鉛及び残りの量のグリセリンを含む本発明の組成物を、単純ヘルペス1型ウイルス(単純疱疹)の治療においてグリセリン組成物中の0.4%フツ化スズと比較した。試験は、単純疱疹を有する10名の健康成人の2群で構成された。1つの群は亜鉛化合物を含有する組成物で治療し、2番目の群はフツ化スズ単独組成物で治療した。亜鉛化合物を含む化合物で治療した成人は平均治癒期間が3.1日間であったのに対し、フツ化スズ単独で治療した群は3.9日間の平均治癒期間であった。結果として、他の組成物の1/2量のフツ化スズを含む本発明の組成物で治療した群がより速や

かに治癒した。この試験は、本発明の組成物がフッ化スズだけを含む組成物をはるかに上回る効果でヘルペス感染を治療することを例示している。

【0046】

実施例12 帯状疱疹の治療 実施例11の組成物を使用して、帯状疱疹を発症した数名の患者を治療した。患者は、本発明の組成物で治療したとき、疼痛の軽減と速やかな治癒を報告した。さらに、フッ化スズだけを含む組成物と比較したとき、患者は本発明の組成物に関して灼熱感が少ないと報告した。

【0047】

実施例13 細菌感染の治療 1名の患者を、皮膚の連鎖球菌感染である膿瘍のために実施例11の組成物で治療した。治療は成功であった。もう1名の患者は、抵抗性ブドウ球菌皮膚感染を抑制するために本発明のゲル製剤を使用した。

【0048】

実施例14 感冒及びインフルエンザの治療 実施例11の組成物を使用して、感冒及びインフルエンザに関連する咽喉炎を成功裡に治療した。

【0049】

実施例15 マイコプラズマ感染の治療 実施例11の組成物を使用して、慢性洞感染に関連するマイコプラズマを成功裡に治療した。

【0050】

実施例16 真菌感染の治療 ヒトの爪及び足(みずむし)とウマ及びウシの表皮に関連する真菌感染、ならびに口腔と膣の真菌感染を、実施例11の組成物によって成功裡に治療した。

【0051】

実施例17 ネコの口潰瘍の治療 ウイルス及びリケッチア由来のネコ口潰瘍は、実施例11の組成物を数回適用すると速やかな治癒を生じた。

【0052】

実施例18 ウマの治療 実施例11の組成物を使用して、多数の興業ウマを鼻の白癬、パピローマウイルス、いぼ及びダニとハエ咬傷を含めた寄生虫刺激について治療した。すべての治療が成功であった。

【0053】

実施例19 ウシの治療 実施例11の組成物を使用してウシの皮膚状態を治療した。

【0054】

実施例20 本発明の組成物の調製 本発明の組成物を調製するために、すべての製薬媒体を150°Fに加熱し、窒素ガスで浸出して酸素を置換し、水分を除去して、フッ化スズと亜鉛化合物の混合工程の間に第一スズイオンが酸化及び加水分解を生じないようにする。別個に又は組み合わせて使用する適当な製薬上許容される賦形剤は、グリセリン、水、エタノール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール等を含む。下記に本発明の範疇に含まれる具体的製剤を示す。

【0055】

成分 重量% フッ化スズ 0.20 グルコン酸亜鉛 1.50 グリセリン 98.30 成分 重量% フッ化スズ 0.20 グルコン酸亜鉛 2.50 塩化亜鉛 0.50 グリセリン 96.80 成分 重量% フッ化スズ 0.20 酢酸亜鉛 2.50 塩化亜鉛 0.50 グリセリン 96.80 成分 重量% フッ化スズ 0.20 グルコン酸亜鉛 2.80 塩化亜鉛 0.50 L-リン 15.50 グリセリン 75.00 カルボボル 6.00 成分 重量% フッ化スズ 0.25 グルコン酸亜鉛 1.50 塩化亜鉛 0.50 グリセリン 92.50 カルボボル 3.00 成分 重量% フッ化スズ 0.20 プロピオン酸亜鉛 2.50 塩化亜鉛 0.50 グリセリン 96.80 成分 重量% フッ化スズ 0.20 プロピオン酸亜鉛 2.50 塩化亜鉛 0.50 グリセリン 97.30 成分 重量% フッ化スズ 0.25 グルコン酸亜鉛 2.25 塩化亜鉛 0.50 ヒドロキシメチルセルロース 30.25 グリセリン 65.50 カルボボル 3.25 現在好ましい実施例と考えられるものを参照して本発明を説明したが、本発明が開示した実施例に限定されないことは明白である。逆に、本発明は、付属の特許請求の範囲の精神と範疇に含まれる種々の修正と均等な組み合わせをカバーすることが意図されている。

【0056】

すべての公表文献、特許及び特許出願は、それぞれ個々の公表文献、特許及び特許出願が具体的にかつ個別に、その全体が参照により取り込まれることを明記されているのと同じ程度に、その全体が参照により本明細書に取り込まれる。

【0057】

【表1】

治療期間（日数）		
フッ化スズ+グルコン酸亜鉛	フッ化スズ	ブラセボ
5	6	7
8	9	11
4	5	6
3	4	4
4	8	7
5	6	8
3	4	9
2	4	6
3	6	10
5	7	4
平均値 = 4.2		7.2

【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成12年9月14日(2000. 9. 14)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】フッ化スズ及びグルコン酸亜鉛を含んでなる組成物。

【請求項2】さらに追加の亜鉛塩を含んでなる請求項1記載の組成物。

【請求項3】前記亜鉛塩が、塩化亜鉛、硫酸亜鉛、リン酸亜鉛、酸化亜鉛、ピロリン酸亜鉛及びチオン酸亜鉛から成る群より選択される、請求項2に記載の組成物。

【請求項4】前記追加の亜鉛塩が塩化亜鉛である、請求項2に記載の組成物。

【請求項5】非水性媒体中にフッ化スズ及びグルコン酸亜鉛を含んでなる請求項1に記載の組成物。

【請求項6】少なくとも1個のアミノ酸をさらに含んでなる請求項1に記載の組成物。

【請求項7】前記アミノ酸が、リシン、アルギニン、ヒスチジン、フェニルアラニン、トレオニン、ロイシン、イソロイシン、システイン、メチオニン、バリン、アラニン、グリシン、プロリン、グルタミン、セリン、トリプトファン、チロシン及びアスパラギンから成る群より選択される必須又は非必須のL又はDアミノ酸である、請求項6に記載の組成物。

【請求項8】前記フッ化スズが約0.01重量%～約10.0重量%の量で存在する、請求項1に記載の組成物。

【請求項9】前記グルコン酸亜鉛が約0.05重量%～約10.0重量%の量で存在する、請求項1に記載の組成物。

【請求項10】前記追加の亜鉛塩が約0.05重量%～約10.0重量%の量である、請求項2に記載の組成物。

【請求項11】前記アミノ酸が約0.05重量%～約50.0重量%の量で存在する、請求項6に記載の組成物。

【請求項12】前記アミノ酸がL-リシンである、請求項6に記載の組成物。

【請求項13】下記：

フッ化スズ 0.20重量%；

グルコン酸亜鉛 1.50重量%；及び

グリセリン 98.30重量%

を含んでなる請求項1に記載の組成物。

【請求項14】下記：

フッ化スズ 0.20重量%；

グルコン酸亜鉛 7.50重量%；

塩化亜鉛 0.50重量%；

グリセリン 85.50重量%；及び

カルボボル 7.30重量%

を含んでなる請求項2に記載の組成物。

【請求項15】下記：

フッ化スズ 0.20重量%；

グルコン酸亜鉛 1.50重量%；

塩化亜鉛 0.50重量%；

L-リシン 10.00重量%；

グリセリン 60.00重量%；

カルボボル 2.00重量%；及び

蒸留水 24.80重量%

を含んでなる請求項2に記載の組成物。

【請求項16】フッ化スズ及び少なくとも1つの亜鉛含有化合物を含んでなる組成物の有効量を、その必要のある動物に投与することを含む、表皮刺激又は感染を治療する方法。

【請求項17】前記感染がウイルス、細菌、寄生虫又は真菌感染である、請求項16に記載の方法。

【請求項18】前記ウイルス感染がヘルペス感染である、請求項17に記載の方法。

【請求項19】前記ウイルス感染がパピローマウイルス感染である、請求項17に記載の方法。

【請求項20】前記真菌感染がミクロスポルム属(Microsporum)又はトリコフィトン属(Trichophyton)によって引き起こされる、請求項17に記載の方法。

【請求項21】前記細菌感染がスタフィロコッカス属(Staphylococcus)、ストレプトコッカス属(Streptococcus)又はデルマトフィリス属(Dermatophilis)細菌感染によって引き起こされる、請求項17に記載の方法。

【請求項22】前記表皮刺激が熱傷である、請求項16に記載の方法。

【請求項23】前記動物がヒトである、請求項17に記載の方法。

【請求項24】前記動物がウマ、ネコ又はイヌである、請求項17に記載の方法。

- 【請求項25】前記亜鉛含有化合物がカルボン酸亜鉛である、請求項16に記載の方法。
- 【請求項26】前記カルボン酸亜鉛が、グルコン酸亜鉛、酒石酸亜鉛、リンゴ酸亜鉛、クエン酸亜鉛及び酢酸亜鉛から成る群より選択される、請求項25に記載の方法。
- 【請求項27】前記カルボン酸亜鉛がグルコン酸亜鉛である、請求項25に記載の方法。
- 【請求項28】前記組成物が追加の亜鉛塩をさらに含んでなる、請求項27に記載の方法。
- 【請求項29】前記追加の亜鉛塩が、塩化亜鉛、硫酸亜鉛、リン酸亜鉛、酸化亜鉛、ピロリン酸亜鉛及びチオシアン酸亜鉛から成る群より選択される、請求項28に記載の方法。
- 【請求項30】前記追加の亜鉛塩が塩化亜鉛である、請求項28に記載の方法。
- 【請求項31】前記組成物が非水性媒体中にフッ化スズとグルコン酸亜鉛を含んでなる、請求項16に記載の方法。
- 【請求項32】前記組成物が少なくとも1個のアミノ酸をさらに含んでなる、請求項16に記載の方法。
- 【請求項33】前記アミノ酸が、リシン、アルギニン、ヒステジン、フェニルアラニン、トレオニン、ロイシン、イソロイシン、システイン、メチオニン、バリン、アラニン、グリシン、プロリン、グルタミン、セリン、トリプトファン、チロシン及びアスパラギンから成る群より選択される必須又は非必須のL又はDアミノ酸である、請求項32に記載の方法。
- 【請求項34】前記フッ化スズが約0.01重量%～約10.0重量%の量で存在する、請求項16に記載の方法。
- 【請求項35】前記グルコン酸亜鉛が約0.05重量%～約10.0重量%の量で存在する、請求項27に記載の方法。
- 【請求項36】前記追加の亜鉛塩が約0.05重量%～約10.0重量%の量で存在する、請求項28に記載の方法。
- 【請求項37】前記アミノ酸が約0.05重量%～約50.0重量%の量で存在する、請求項32に記載の方法。
- 【請求項38】前記アミノ酸がL-リシンである、請求項32に記載の方法。
- 【請求項39】前記組成物が下記：
フッ化スズ 0.20重量%；
グルコン酸亜鉛 1.50重量%；及び
グリセリン 98.30重量%
を含んでなる、請求項27に記載の方法。
- 【請求項40】前記組成物が下記：
フッ化スズ 0.20重量%；
グルコン酸亜鉛 1.50重量%；
塩化亜鉛 0.50重量%；
グリセリン 85.50重量%；及び
カルボボル 7.30重量%
を含んでなる、請求項28に記載の方法。
- 【請求項41】前記組成物が下記：
フッ化スズ 0.20重量%；
グルコン酸亜鉛 1.50重量%；
塩化亜鉛 0.50重量%；
L-リシン 10.04重量%；
グリセリン 60.00重量%；
カルボボル 2.00重量%；及び
蒸留水 24.80重量%
を含んでなる、請求項28に記載の方法。
- 【手続補正書】
【提出日】平成12年12月22日(2000.12.22)
【手続補正1】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】特許請求の範囲
【補正方法】変更
【補正内容】
【特許請求の範囲】

- 【請求項1】フッ化スズ及びグルコン酸亜鉛を含んでなる組成物。
- 【請求項2】さらに追加の亜鉛塩を含んでなる請求項1に記載の組成物。
- 【請求項3】前記亜鉛塩が、塩化亜鉛、硫酸亜鉛、リン酸亜鉛、酸化亜鉛、ピロリン酸亜鉛及びチオシアン酸亜鉛から成る群より選択される、請求項2に記載の組成物。
- 【請求項4】前記追加の亜鉛塩が塩化亜鉛である、請求項2に記載の組成物。
- 【請求項5】非水性媒体中にフッ化スズ及びグルコン酸亜鉛を含んでなる請求項1に記載の組成物。
- 【請求項6】少なくとも1個のアミノ酸をさらに含んでなる請求項1に記載の組成物。
- 【請求項7】前記アミノ酸が、リシン、アルギニン、ヒスチジン、フェニルアラニン、トレオニン、ロイシン、イソロイシン、システイン、メチオニン、バリン、アラニン、グリシン、プロリン、グルタミン、セリン、トリプトファン、チロシン及びアスパラギンから成る群からの必須又は非必須のL又はDアミノ酸である、請求項6に記載の組成物。
- 【請求項8】前記フッ化スズが約0.01重量%～約10.0重量%の量で存在する、請求項1に記載の組成物。
- 【請求項9】前記グルコン酸亜鉛が約0.05重量%～約10.0重量%の量で存在する、請求項1に記載の組成物。
- 【請求項10】前記追加の亜鉛塩が約0.05重量%～約10.0重量%の量である、請求項2に記載の組成物。
- 【請求項11】前記アミノ酸が約0.05重量%～約50.0重量%の量で存在する、請求項6に記載の組成物。
- 【請求項12】前記アミノ酸がL-リシンである、請求項6に記載の組成物。
- 【請求項13】下記：
フッ化スズ 0.20重量%；
グルコン酸亜鉛 1.50重量%；及び
グリセリン 98.30重量%
を含んでなる請求項1に記載の組成物。
- 【請求項14】下記：
フッ化スズ 0.20重量%；
グルコン酸亜鉛 7.50重量%；
塩化亜鉛 0.50重量%；
グリセリン 85.50重量%；及び
カルボボル 7.30重量%
を含んでなる請求項2に記載の組成物。
- 【請求項15】下記：
フッ化スズ 0.20重量%；
グルコン酸亜鉛 1.50重量%；
塩化亜鉛 0.50重量%；
L-リシン 10.00重量%；
グリセリン 60.00重量%；
カルボボル 2.00重量%；及び
蒸留水 24.80重量%
を含んでなる請求項2に記載の組成物。
- 【請求項16】フッ化スズ及び少なくとも1つの亜鉛含有化合物を含んでなる組成物の有効量を、その必要のある動物に投与することを含む、表皮刺激又は感染を治療する方法。
- 【請求項17】前記感染がウイルス、細菌、寄生虫又は真菌感染である、請求項16に記載の方法。
- 【請求項18】前記ウイルス感染がヘルペス感染である、請求項17に記載の方法。
- 【請求項19】前記ウイルス感染がパピローマウイルス感染である、請求項17に記載の方法。
- 【請求項20】前記真菌感染がミクロスポルム属(Microsporum)又はトリコフィトン属(Trichophyton)によって引き起こされる、請求項17に記載の方法。
- 【請求項21】前記細菌感染がスタフィロコッカス属(Staphylococcus)、ストレプトコッカス属(Streptococcus)又はデルマトフィルス属(Dermatophilis)細菌感染によって引き起こされる、請求項17に記載の方法。
- 【請求項22】前記表皮刺激が熱傷である、請求項16に記載の方法。

- 【請求項23】前記動物がウマ、ネコ又はイヌである、請求項16に記載の方法。
- 【請求項24】前記亜鉛含有化合物がカルボン酸亜鉛である、請求項16に記載の方法。
- 【請求項25】前記カルボン酸亜鉛が、グルコン酸亜鉛、酒石酸亜鉛、リンゴ酸亜鉛、クエン酸亜鉛及び酢酸亜鉛から成る群より選択される、請求項24に記載の方法。
- 【請求項26】前記カルボン酸亜鉛がグルコン酸亜鉛である、請求項24に記載の方法。
- 【請求項27】前記組成物が追加の亜鉛塩をさらに含んでなる、請求項26に記載の方法。
- 【請求項28】前記追加の亜鉛塩が、塩化亜鉛、硫酸亜鉛、リン酸亜鉛、酸化亜鉛、ピロリン酸亜鉛及びチオシアン酸亜鉛から成る群より選択される、請求項27に記載の方法。
- 【請求項29】前記追加の亜鉛塩が塩化亜鉛である、請求項27に記載の方法。
- 【請求項30】前記組成物が非水性媒体中にフッ化スズとグルコン酸亜鉛を含んでなる、請求項16に記載の方法。
- 【請求項31】前記組成物が少なくとも1個のアミノ酸をさらに含んでなる、請求項16に記載の方法。
- 【請求項32】前記アミノ酸が、リシン、アルギニン、ヒスチジン、フェニルアラニン、トレオニン、ロイシン、イソロイシン、システイン、メチオニン、バリン、アラニン、グリシン、プロリン、グルタミン、セリン、トリプトファン、チロシン及びアスパラギンから成る群より選択される必須又は非必須のL又はDアミノ酸である、請求項31に記載の方法。
- 【請求項33】前記フッ化スズが約0.01重量%～約10.0重量%の量で存在する、請求項16に記載の方法。
- 【請求項34】前記グルコン酸亜鉛が約0.05重量%～約10.0重量%の量で存在する、請求項26に記載の方法。
- 【請求項35】前記追加の亜鉛塩が約0.05重量%～約10.0重量%の量で存在する、請求項27に記載の方法。
- 【請求項36】前記アミノ酸が約0.05重量%～約50.0重量%の量で存在する、請求項31に記載の方法。
- 【請求項37】前記アミノ酸がL-リシンである、請求項31に記載の方法。
- 【請求項38】前記組成物が下記：
フッ化スズ 0.20重量%；
グルコン酸亜鉛 1.50重量%；及び
グリセリン 98.30重量%
を含んでなる、請求項26に記載の方法。
- 【請求項39】前記組成物が下記：
フッ化スズ 0.20重量%；
グルコン酸亜鉛 1.50重量%；
塩化亜鉛 0.50重量%；
グリセリン 85.50重量%；及び
カルボボル 7.30重量%
を含んでなる、請求項27に記載の方法。
- 【請求項40】前記組成物が下記：
フッ化スズ 0.20重量%；
グルコン酸亜鉛 1.50重量%；
塩化亜鉛 0.50重量%；
L-リシン 10.04重量%；
グリセリン 60.00重量%；
カルボボル 2.00重量%；及び
蒸留水 24.80重量%
を含んでなる、請求項27に記載の方法。